Aus der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. N. Henning

Zur quantitativen Bestimmung der Coeruloplasminkonzentration im Serum

Unter besonderer Berücksichtigung von Leberparenchymerkrankungen und malignen Prozessen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen-Nürnberg 1963

Vorgelegt von:
Ferenc X. Czagány
aus Kispest/Ungarn

D 29

1963 № 172

Windorfer

Dekan: Prof. Dr. med. C. Hegemann

Referent: Prof. Dr. med. N. Henning

Tag der mündlichen Prüfung: 29. 1. 1963

Sonderabdruck

DIE MEDIZINISCHE WELT

SCHRIFTLEITUNG:
DOZ. DR. E. VOLHARD · DOZ. DR. P. MATIS · DR. F. KNUCHEL

ÄRZTLICHE WOCHENSCHRIFT BEGRÜNDET VON FRANZ VOLHARD

FRIEDRICH-KARL SCHATTAUER-VERLAG · STUTTGART 1.

SCHATTAUER-VERLAG

15. Juli 1961 / Nr. 28

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Zur quantitativen Bestimmung der Coeruloplasminkonzentration im Serum*

Unter besonderer Berücksichtigung von Leberparenchymerkrankungen und malignen Prozessen

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen (Dir.: Prof. Dr. N. Henning)

F. SCHEIFFARTH, H. GÖTZ und F. CZAGANY

Die Coeruloplasminfraktion hat bei klinischen Fragestellungen bislang verhältnismäßig wenig Beachtung gefunden. Nach inzwischen gesammelten eigenen Erfahrungen dürfte ihr im Ablauf bestimmter Krankheitsprozesse eine besondere Bedeutung zukommen. Das trifft vor allem für akute und chronische Leberparenchymerkrankungen und für bestimmte Stadien maligner Prozesse zu.

Bei den nachfolgend mitgeteilten Untersuchungen sind wir zunächst davon ausgegangen, zu prüfen, inwieweit sich die fermentative Coeruloplasminbestimmung als quantitative Routinemethode für klinische Fragestellungen eignet. Darüber hinaus sollte festgestellt werden, ob die Coeruloplasminkonzentration im Serum bei bestimmten Erkrankungen oder in bestimmten Krankheitsstadien sich als Indikator verwerten läßt.

* Herrn Prof. Dr. N. Henning zum 65. Geburtstag gewidmet.

Für Literaturangaben:

Med. Welt Nr. 28: 1449—1453 (1961)

Material und Methodik

Bei insgesamt 89 Seren wurde die Coeruloplasminkonzentration bestimmt. Im einzelnen handelt es sich dabei um Seren von 27 Leberkranken, 35 Patienten mit malignen Prozessen sowie um 12 weitere mit verschiedenartigen Erkrankungen. Zum Vergleich wurde die Coeruloplasminkonzentration bei 15 Normalseren untersucht.

Prinzip der Coeruloplasmindarstellung: Das bereits 1957 von Uriel (14a) ausgearbeitete und auf erste Untersuchungen von Holmberg und Laurell (6) zurückgehende Prinzip besteht in der Kombination von elektrophoretischer Trennung eines Serums im Agargel und nachfolgender Enzymreaktion mit Messung des Oxydationsproduktes. Im einzelnen handelt es sich um die Oxydation von p-Phenylendiamin zu einem Chinonderivat durch die Oxydaseaktivität des Coeruloplasmins. Diese Chinonverbindung ist wasserunlöslich. Sie geht mit einer Braunfärbung einher, deren Intensität gleichsam ein Maß für die Fermentaktivität des Coeruloplasmins darstellt.

Agarelektrophorese: Mit verflüssigtem Elektrophoreseagar * wird für jede Analyse eine Glasplatte mit den Abmessungen 19,8 × 3,9 (20 ×4) cm, die an den Schmalseiten mit puffergetränktem Filtrierpapier belegt ist, 0,3 cm überschichtet. Nach Erkalten des Agars wird in der Medianlinie der Platte die Auftragstelle (3,2 ×0,4) für die Aufnahme des zu untersuchenden Serums gestanzt. Danach erfolgt die Aufbereitung des Serums:

0,3 ml Serum	werden im Wasserbad
0,2 ml Aqua dest.	zwischen 37 und 40° C
0,5 ml Agar	gemischt.

Von diesem Serum-Agar-Gemisch werden in die vorbereiteten Vertiefungen der Elektrophoreseplatte je 0,2 ml eingelassen und nach Erkalten mit blankem Agar überzogen. — Für rein orientierende Analysen genügt pro Serum und Auftragsstelle bereits 0,1 ml des oben angegebenen Serum-Agar-Gemisches, jedoch hat sich nach unseren Erfahrungen die etwas größere

* Aufbereitung siehe bei 3, 4, 5.

Menge von 0,2 ml für die quantitative Auswertung als vorteilhaft erwiesen. Im Hinblick auf die Empfindlichkeit der Reaktion, vor allem aber im Hinblick auf die sonst in Frage gestellte einwandfreie agarelektrophoretische Trennung des Serums sollte allerdings keine noch größere Menge und insbesondere keine höhere Konzentration des zu analysierenden Serums gewählt werden. Das gilt auch für den Fall einer möglicherweise erniedrigten Coeruloplasminkonzentration im Serum.

Die Elektrophorese im Agar erfolgt bei einer Gleichspannung zwischen 90 und 110 V bei Zimmertemperatur, sie ist zwischen 4 und 6 Stunden abgeschlossen. Nach Beendigung der Elektrophorese werden die Filtrierstreifen von den Enden der Agarplatte abgetrennt.

Fermentreaktion

1. Reagenzien:

Na-Acetat · 3 H_2O (Fa. Merck)
Eisessig
50%iger Alkohol (Aethylalkohol)
p-Phenylendiamin (Fa. Merck)
Natriumazid (Fa. Fluka AG Buchs SG)
Glycerin

2. Herstellen der Lösungen:

Lösung I: p-Phenylendiamin in Natriumacetat-Puffer pH = 5,7

Hierzu werden im einzelnen erst folgende Lösungen hergestellt:

1. Eisessig 12,006 g
   Aqua dest. ad 1 l
2. Na-Acetat · 3 H_2O 27,199 g
   Aqua dest. ad 1 l

Von der unter 1. angegebenen Eisessiglösung werden 95,0 ml mit der unter 2. angegebenen Na-Acetatlösung ad 1 l aufgefüllt. Dieser Puffer mit einem pH von 5,7 und einer Ionenstärke von $\mu = 0{,}1$ kann eine Zeit lang aufbewahrt werden.

3. Natriumazid 0,650 g
   Aqua dest. ad 1 l

Diese Natriumazidlösung ist ebenfalls beständig.

Wichtig ist, daß das eigentliche Reagens, die p-Phenylendiamin-Lösung jeweils unmittelbar vor Gebrauch bereitet werden muß. Hierzu werden 21,6 mg p-Phenylendiamin in 100 ml des Na-Acetat-Puffers pH = 5,7 gelöst. Danach gibt man 10 ml von der Natriumazidlösung hinzu und erhitzt dieses Gemisch auf 37° C.

Lösung II: Natriumacetat-Puffer pH = 4,7 (Ionenstärke μ = 0,1)

1. Eisessig 12,006 g
   50%iger Alkohol ad 1 l
2. Na-Acetat · 3 H_2O 27,199 g
   50%iger Alkohol ad 1 l

Von der Essigsäurelösung unter 1. werden 455,0 ml mit der unter 2. angegebenen Na-Acetatlösung ad 1 l aufgefüllt. Gut verschlossen, ist dieser Puffer haltbar.

Lösung III: Lösung zum Auspräzipitieren der übrigen Serumfraktionen und zum Abziehen der fertigen Elektrophoresestreifen von der Glasplatte.

Eisessig 10,0 ml
Glycerin 150,0 ml
Aqua dest. ad 1000,0 ml
werden bei Zimmertemperatur gut gemischt.

3. Arbeitsgang:

Die Agarelektrophoreseplatten werden bei 37° C (im Wärmeschrank) 2 bis 4 Stunden lang in eine entsprechend große Küvette mit Lösung I zum Färben gelegt. Danach werden sie 2mal nacheinander je 2 Stunden lang in Na-Acetat-Puffer pH = 4,7 (Lösung II) gewaschen und anschließend bei 37° C getrocknet. Die Platten kommen schließlich noch 1 Stunde in ein Bad mit Lösung III. Danach werden sie wieder bei 37° C getrocknet.

Bei Behandlung mit Lösung I wird das in dieser Lösung enthaltene p-Phenylendiamin durch die Fermentaktivität des Coeruloplasmins zu einer Chinonverbindung unter Braunfärbung oxydiert; das pH des Puffers wird von pH = 5,7 zu pH = 5,9 bis 6,0 verändert. Durch das Waschen mit Lösung II wird die Enzymaktivität abgebrochen und der Agar von überschüssigem, nicht oxydiertem p-Phenylendiamin befreit. Schließlich werden die

übrigen elektrophoretisch getrennten Proteinfraktionen durch die Behandlung mit Lösung III auspräzipitiert.

4. Auswertung:

Die braungefärbte Komponente läßt sich photometrisch auswerten. Hierzu werden die getrockneten Agarstreifen im Elphor-Integraph* mit Filter Nr. 546 integriert. Die dabei faßbaren Planimeterwerte (Flächeninhalte = Planimeterwerte X 2) können zugleich als Maß für die Enzymaktivität der Coeruloplasminfraktion gelten. Wie aus Abb. 1 hervorgeht, besteht im Bereich der für die Agarelektrophorese üblichen Konzentrationen des Gesamtserums und somit auch des Serum-Coeruloplasmins eine direkte Abhängigkeit der Farbintensität, ausgedrückt in Planimetereinheiten, und der Konzentration des Serums. Demnach gestattet die Methode eine quantitative Bestimmung des Coeruloplasmingehaltes im Serum.

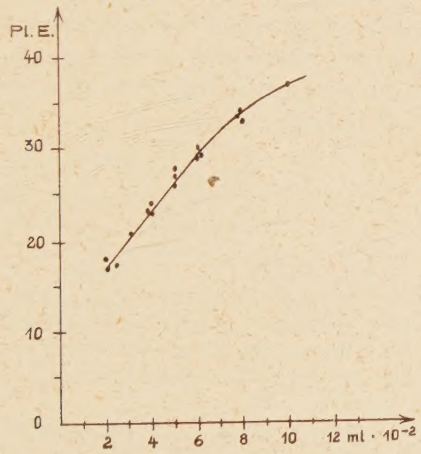


Abb. 1 zeigt die graphische Darstellung der Abhängigkeit der in Planimeter-Einheiten angegebenen Farbintensität (= Coeruloplasmingehaltes) von der Serumkonzentration am Beispiel von 3 verschiedenen Ansätzen. Vergl. auch Text

5. Aufbewahrung der gefärbten und ausgewerteten Elektrophoresestreifen:

* Fa. Dr. Bender u. Dr. Hobein, München.

Die gefärbten Elektrophoresestreifen können leicht von der Glasplatte abgezogen und auf Papier aufgeklebt, aufbewahrt werden.

6. Statistik:

Die erzielten Einzelergebnisse wurden, geordnet nach Krankheitsgruppen nach den üblichen Gesichtspunkten der vergleichenden Statistik ausgewertet. Als Grundlage dienten die Angaben von Linder (11).

Ergebnisse

Die nach der oben beschriebenen Methode erzielten Einzelergebnisse wurden in Gruppen zusammengefaßt und unter Einbeziehung statistischer Gesichtspunkte miteinander verglichen.

Gruppe I (Tab. 1):

Die untersuchten 15 Seren von gesunden Personen ergaben Planimeterwerte zwischen 11 und 24; hieraus errechnet sich ein Mittelwert von M = 18 (18,06) mit einer Streubreite von $\sigma = \pm 3{,}54$.

Gruppe I

Normalwerte		
Einzelwerte in Pl. E.		Statist. Auswert.
19	24	
15	11	
17	18	
21	16	M=18,0
20	19	$\sigma=\pm 3{,}45$
20	22	
12	20	
17		

Tab. 1 zeigt die bei Gesunden gefundenen Einzelwerte für die an das Coeruloplasmin gebundene Oxydaseaktivität im Serum. Rechts ist der aus diesen Werten errechnete Mittelwert mit seinem Streubereich angegeben. Pl. E. = direkte Planimetereinheiten

Gruppe II (Tab. 2):

Die zweite Gruppe umfaßt insgesamt 27 Seren von Patienten mit Lebererkrankungen. Dabei ergab sich unter Berücksichtigung der entsprechenden klinischen Befunde die Notwendigkeit einer Unterteilung in zwei weitere Krankheitsgruppen, wovon die eine Gruppe Fälle mit ausgeprägter Leberzirrhose, die andere solche mit Leberparenchymschäden ohne zirrhotischen Umbau, einschließlich Hepatitis, umfassen.

Gruppe II

Lebererkrankungen					
Leberzirrhosen			Leberparenchymerkrankungen		
Einzelwerte in Pl. E.		Statist. Auswert.	Einzelwerte in Pl. E.		Statist. Auswert.
18	2		27	26	
13	3		50	27	
14	10		46	32	
9	4	M=9,5	21	49	M=37,3
15	6	σ=±4,75	35	53	σ=±10,9
15	10		44	38	
9	8				
7					

Tab. 2 zeigt die Zusammenstellung der bei Lebererkrankungen gefundenen Einzelwerte für die Coeruloplasminfraktion der entsprechenden Seren. Außerdem finden sich für jede Krankheitsgruppe die errechneten Mittelwerte und Streubereiche

Die bei Leberzirrhosen gefundenen Werte liegen zwischen 2 und 18 Planimetereinheiten, ihr Mittelwert M beträgt 9,5 mit einer Streubreite von $\sigma = \pm 4{,}75$. Dieser Mittelwert liegt signifikant unter dem von Gesunden (Tab. 4). Die bei Leberparenchymschäden und Hepatitis ermittelten Planimeterwerte liegen zwischen 21 und 49. Ihr Mittelwert M beträgt 37,3 mit einer Sreubreite von $\sigma = \pm 10{,}9$. Bei Vergleich mit dem Mittelwert von Gesunden ergibt sich, daß der bei Leberparenchymschäden

Gruppe III

Neoplastische Prozesse
Konsumierende maligne Prozesse

Diagnose	Pl. E.	Diagnose	Pl. E.	Statist. Auswert.
Carcinose	164	Myelose	41	
Carcinose	78	Myelose	77	
metastas.		Hodgkin	50	
Mamma-Ca	47	Hodgkin	64	M=59,1
metastas.		Hodgkin	37	
Mamma-Ca	31	Hodgkin	32	σ=±35,2
metastas.		γ-Myelom	82	
Gallenbl.-Ca	29	γ-Myelom	39	
		γ-Myelom	56	

Neoplasmen o h n e die Zeichen der Generalisation

Diagnose	Pl. E.	Diagnose	Pl. E.	Statist. Auswert.
amput.		Neoplast.		
Mamma-Ca	17	Abdominal-Tu.	17	
amput.		Colon-Ca		
Mamma-Ca	19	(lokalisiert)	12	
Hodgkin		Bronchial-Ca		
(lokalisiert)	16	(lokalisiert)	18	M=16,7
Hodgkin				
(lokalisiert)	21	Bronchial-Neopl.	28	
Magen-Ca	21	Oesophagus-Ca	25	σ=±5,29
Magen-Ca	11	Oesophagus-Ca	14	
Magen-Ca	10	Oesophagus-Ca	9	
Magen-Ca	19	Oesophagus-Ca	13	
Narben-Ca	20	Lympho-Sa	16	
Hodgkin		Hodgkin		
(lokalisiert)	23	(lokalisiert)	12	
Hodgkin				
(lokalisiert)	9			

Tab. 3: In Tab. 3 sind die bei neoplastischen Prozessen erhobenen Einzelbefunde sowie die gruppenweise errechneten Mittelwerte der Oxydaseaktivität im Serum wiedergegeben (s. auch Text)

gefundene Mittelwert signifikant über dem Normalwert 18 liegt (Tab. 4).

Gruppe III (Tab. 3):

In Gruppe III sind die Resultate von insgesamt 35 Patienten mit neoplastischen Prozessen zusammengestellt Hierbei erschien uns ebenfalls eine Unterteilung in zwei Untergruppen erforderlich, und zwar in eine solche mit konsumierenden Prozessen (generalisierte Malignome, metastasierende Prozesse, maligne Systemerkrankungen) und in eine solche mit Neoplasmen ohne die Zeichen der Generalisation, d. h. mit lokal begrenztem Tumorwachstum.

Lebererkrankungen

M	σ	M	σ	σ_{diff}	t	P	
18,0	±3,54	9,5	± 4,75	1,53	5,56	0,001	Leberzirrhosen
		37,3	±10,9	2,99	6,45	0,001	Leberparenchymerkrankungen

Neoplastische Prozesse

M	σ	M	σ	σ_{diff}	t	P	
18,0	±3,54	59,1	±35,2	9,13	4,50	0,001	Konsumierende Prozesse
		16,7	± 5,29	1,57	0,83	0,50	Lokale Prozesse

In Tab. 4 finden sich die auf Grund der vergleichenden Statistik ermittelten Unterschiede für die Gruppen I bis III (mit Untergruppen). Die als signifikant vom Mittelwert von Gesunden abweichenden Befunde sind schwarz umrandet

M = Mittelwert

σ = Streuung des Mittelwertes

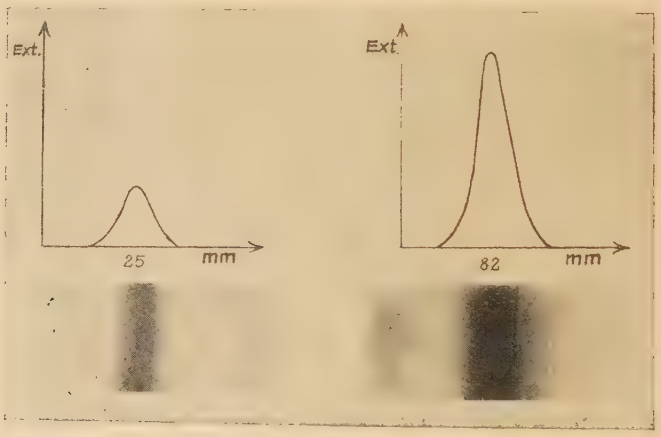
σ_{diff} = Unterschied der Streubereiche des Mittelwertes

t = t-Verteilung, d. h. Quotient aus Mittelwertsdifferenz und Differenz der Streubereiche der zu vergleichenden Mittelwerte

P = Wahrscheinlichkeit der Abweichung

Bei den 14 konsumierenden Neoplasmen wurden durchweg — zum Teil exzessiv — erhöhte Werte registriert (zwischen 29 und 164 Planimetereinheiten!). Ihr Mittelwert beträgt M = 59,1 mit einer Streuung von $\sigma = \pm 35{,}2$. Der Mittelwert liegt auf Grund des statistischen Vergleichs mit dem Mittelwert von Gesunden wesentlich höher als der für die vorliegenden Untersuchungen geltende Normalwert (Tab. 4 — Abb. 2).

Bei der Gruppe mit malignen Prozessen ohne die Zeichen der Generalisation (insgesamt 21 Fälle) ergeben sich Werte, die — mit nur 2 Ausnahmen — sämtlich um den Mittelwert von Gesunden liegen (d. h. zwischen 9 und 25 Planimetereinheiten). Es ergibt sich hier auch statistisch keine Abweichung nach oben oder unten vom Normalwert (Tab. 4 — Abb. 2).



In Abb. 2 finden sich die photometrisch ermittelten Kurven zweier verschiedener Seren, links des Serums eines Patienten mit M. Hodgkin ohne die Zeichen der Generalisation, rechts des Serums eines Patienten mit γ-Myelom. Die angegebenen Werte entsprechen den gefundenen Planimeter-Einheiten

In Gruppe IV (Tab. 5) sind die Resultate einzelner weiterer untersuchter Seren wiedergegeben. Es handelt

sich dabei um 12 Seren von Patienten mit völlig heterogenen Erkrankungen; die meisten Befunde weichen von dem als normal angegebenen Mittelwert nicht wesentlich ab. Drei von ihnen — ein Herzinfarkt sowie zwei Formen von chronischer Nephritis — weisen jedoch deutlich höhere Werte auf.

Gruppe IV

Verschiedenartige Erkrankungen			
Diagnose	Pl. E.	Diagnose	Pl. E.
Nephrose	10	Diabetes mellitus	20
Chr. Nephritis	32	Lungenembolie	17
Chr. Nephritis	31	Polyzythämie	21
Herzinsuffizienz	19	Sklerodermie	10
Herzinfarkt	43	Pleuritis	24
Allerg. Symptomenkomplex	23	Colitis ulcerosa	17

In Tab. 5 finden sich die Coeruloplasminwerte bei einigen Erkrankungen verschiedenster Genese

Diskussion

Mit der hier beschriebenen Technik wird ausschließlich die fermentaktive Kupferfraktion im α_2-Bereich dargestellt. Bekanntlich wird Kupfer in kleinen Mengen auch im Albuminbereich gefunden, was durch Färbung mit Alizarinblau-S (14, 15) sowie durch radioaktive Markierungsversuche gezeigt werden konnte (7, 16). Der weitaus größere Prozentsatz des Kupfers findet sich jedoch im Komplex der Coeruloplasminfraktion, weshalb dieser die größte Bedeutung im Kupferstoffwechsel zukommen dürfte.

An dem hier ausgewerteten Untersuchungsgut erscheinen folgende Feststellungen wesentlich:

1. Unter den **Lebererkrankungen** läßt sich erhöhte Oxydaseaktivität bzw. Vermehrung des Coeruloplasmins im wesentlichen bei Hepatitisformen und solchen Leberparenchymschäden nachweisen, die auf Grund entsprechender klinischer Untersuchungsergebnisse noch keine Zeichen einer zirrhotischen Umwandlung zeigten. Dies deckt sich mit den in der Literatur bekannten, auf direkte Kupferbestimmungen im Serum gestützte Angaben (1, 8, 10). Demgegenüber ist es auffällig, daß bei den untersuchten Seren von Patienten mit nachweislich zirrhotischem Umbau der Leber und gröber faßbaren Rückwirkungen auf den Eiweißstoffwechsel eine Verminderung der Oxydaseaktivität nachweisbar ist. Auf diese Diskrepanz des Coeruloplasmingehaltes bei den verschiedenen Lebererkrankungen wurde bereits in anderem Zusammenhang hingewiesen (12). Wahrscheinlich beruht die Vermehrung der Coeruloplasminfraktion im Serum auf einer Freisetzung von eiweißgebundenem Kupfer bzw. von Zellfermenten mit Oxydase-Eigenschaften unter dem Einfluß entzündlicher oder degenerativer Gewebsveränderungen. Umgekehrt erklärt sich eine Verminderung des Coeruloplasmins aus einer zunehmenden Insuffizienz der Leber im Rahmen der Eiweißsynthese. Da die Leber im Kupferstoffwechsel bzw. für die Coeruloplasminsynthese eine zentrale Stellung einnimmt (9, 13), lassen sich also aus dem Verhalten des Serumkupfers bzw. dem Grad der Oxydaseaktivität bestimmte Rückschlüsse auf die Schwere eines Leberparenchyms bzw. das Prozeßstadium ableiten.

2. Unter den **neoplastischen** Prozessen fand sich in 40% der untersuchten Seren eine ausnehmend hohe Oxydaseaktivität, während in der Mehrzahl die Coeruloplasminkonzentration im Bereich der Norm, in einzelnen Fällen sogar eher erniedrigt war. Die nähere Untersuchung des entsprechenden Krankengutes läßt in diesen Fällen Parallelen zwischen der Prozeßaktivität bzw. der Generalisation der neoplastischen Erkrankungen und der Fermentaktivität der Coeruloplasminfraktion erkennen: in prak-

tisch allen hier untersuchten Fällen mit Zeichen der Metastasierung und entsprechender Dysproteinämie als Ausdruck einer gröberen Beeinträchtigung des Eiweißstoffwechsels waren hohe Oxydasewerte zu verzeichnen, während bei vorwiegend lokaler Tumorentwicklung und zumeist noch nicht faßbarer Beeinträchtigung des Eiweißhaushaltes die Oxydasereaktion wie bei Gesunden ausfiel.

Aus dieser Beobachtungstatsache ist zu folgern, daß dem Coeruloplasmin bei neoplastischen Erkrankungen in gewisser Weise die Rolle eines Prozeßindikators zukommt. Freilich bezieht sich dies nur auf solche Prozesse, die bereits zu allgemeinen Rückwirkungen auf den Gesamtorganismus im obigen Sinne geführt haben, wogegen selbst die aktive Phase örtlich infiltrierend wachsender Malignome zumeist keine Änderung der Oxydaseaktivität oder allenfalls eine gewisse Verminderung erkennen läßt.

Auf die Pathophysiologie des Kupferstoffwechsels bei neoplastischen Prozessen (Serum- und Gewebskupfer betreffend) haben wir an anderer Stelle (2, 12) hingewiesen. Danach hat es den Anschein, daß ein maligne entartetes Gewebe, das nachweislich eine erhöhte Kupferspeicherung aufweist, bei Zerfall eine Freisetzung des eiweißgebundenen Kupfers bzw. proteingebundener Zellfermente vom Typ der Coeruloplasmin-Oxydase nach sich zieht. Umgekehrt müßte die gesteigerte Kupferraffung maligner Gewebe zu einer Senkung des serumgebundenen Kupfers bzw. der Coeruloplasminkonzentration im Serum führen. Wenngleich in den von uns untersuchten Fällen vereinzelt eine erniedrigte Oxydaseaktivität nachweisbar ist, so konnte eine Gesetzmäßigkeit solcher Zusammenhänge statistisch nicht gesichert werden. Die Tatsache, daß in der Mehrzahl der analysierten Fälle normale Werte gefunden wurden, erklärt sich eventuell auch durch eine kompensatorische Leistung eines noch voll funktionstüchtigen Leberparenchyms.

Schließlich seien an dieser Stelle noch einige Erörterungen zur **Bewertung von Einzelergebnissen** der Coeruloplasminbestimmung gegeben: Wie bei allen Labormethoden, empfiehlt es sich, prinzipiell den unter den Bedingungen des eigenen Labors ermittelten Normalwert (= Mittelwert von Gesunden) allen weiteren Befunden zugrunde zu legen. Es ist ferner zu berücksichtigen, daß es sich in jedem Falle um biologische Werte handelt, die, entsprechend dem Krankheitsstadium, erheblich variieren können. Es sei in diesem Zusammenhang auf die in Tab. 3 (oberer Abschnitt) notierten Werte hingewiesen, die eine enorme Streuung um den Mittelwert dieser Gruppe zeigen. Die Tatsache aber, daß z. B. bei dieser Krankheitsgruppe dennoch eine Signifikanz bei statistischem Vergleich mit dem Mittelwert von Gesunden nachgewiesen werden konnte, beweist die Zuverlässigkeit der Methode. Hieraus folgt, daß von den in Gruppe V aufgeführten Einzelergebnissen die Werte 31, 32 sowie 43 als über die Norm erhöht, alle übrigen als physiologisch angesprochen werden müssen.

Zusammenfassung

Es wird über die quantitative Bestimmung der Coeruloplasminfraktion im Serum mit Hilfe der Agar-Elektrophorese nach dem Prinzip von U r i e l berichtet. Das beschriebene Verfahren eignet sich für den klinischen Routinebetrieb.

Untersuchungen an insgesamt 89 Fällen haben folgende Einzelheiten ergeben:

1. L e b e r p a r e n c h y m e r k r a n k u n g e n weisen in bestimmten Stadien eine signifikante V e r m e h r u n g der Coeruloplasminkonzentration auf. Bei L e b e r z i r r h o s e n fand sich eine statistisch gesicherte V e r m i n d e r u n g der Coeruloplasminkonzentration.

2. Bei m a l i g n e n Prozessen konnte in 40% der hier untersuchten Fälle eine e x z e s s i v e V e r m e h r u n g

der Coeruloplasminkonzentration nachgewiesen werden. Die Bedeutung dieser Befunde wird diskutiert.

Literatur

(1) Butzengeiger, K. H., und J. Lange: a) Dtsch. Arch. klin. Med. **199**, 633 (1952); b) Ärztl. Wschr. **7**, 250 (1952). — (2) Götz, H., und F. Scheiffarth: Acta Haematol. **25**, 361 (1961). — (3) Götz, H., G. Berg und F. Scheiffarth: Z. Immunit.forsch. **114**, 72 (1957). — (4) Grabar, P.: a) Bull. Soc. Chim. biol. **36**, 65 (1954); b) Dtsch. med. Wschr. **1954**, 1916; c) Behringwerk-Mitt. **30**, 23 (1955). — (5) Grabar, P., et C. A. Williams: a) Biochim. Biophys. Acta **10**, 193 (1953); b) Biochim. Biophys. Acta **17**, 67 (1955). — (6) Holmberg, C. G., and C. B. Laurell: a) Acta Chem. Scand. (Stockh.) **1**, 944 (1947); b) Acta Chem. Scand. (Stockh.) **2**, 550 (1948); c) Acta Chem. Scand. (Stockh.) **5**, 476 (1951); d) Acta Chem. Scand. (Stockh.) **5**, 921 (1951); e) Scand. J. Clin. Lab. Invest. **3**, 103 (1951). — (7) Horst, W.: Klin. Wschr. **1954**, 961. — (8) Keiderling, W., und A. Scharpf: Ärztl. Forsch. **6**, (I), 115 (1952). — (9) Lang, N., und H. E. Renschler: Z. exper. Med. **130**, 203 (1958). — (10) Laudahn, G.: a) Dtsch. med. Wschr. **1954**, 948; b) Klin. Wschr. **1955**, 511. — (11) Linder, A.: Statistische Methoden für Naturwissenschafter, Mediziner und Ingenieure. Birkhäuser-Verlag, Basel, **1951**. — (12) Scheiffarth, F., H. Götz und H. Knopff: Acta haematol. **1961** (im Druck). — (13) Schubert, G., W. Maurer und W. Riezler: Z. inn. Med. **1948**, 170. — (14) Uriel, J.: a) Bull. Soc. Chim. Biol. **39**, Suppl. I, 105 (1957); b) Clin. Chim. Acta **3**, 383 (1958). — (15) Uriel, J., H. Götz et P. Grabar: Schweiz. med. Wschr. **1957**, 431. — (16) Wolff, H. P., N. Lang und M. Knedel: Z. exper. Med. **125**, 359 (1955).

Copyright by Friedrich-Karl Schattauer-Verlag, Stuttgart. — Der Verlag behält sich alle Rechte, besonders die des Nachdruckes, der Vervielfältigung und der Übersetzung, vor.

Lebenslauf.

Am 8. 9. 1931 wurde ich, Czagány Ferenc X. als Sohn des Arztes Dr. Czagány Ferenc und seiner Ehefrau Czagány Emilia, geborene Berger, in Kispest/Ungarn geboren.

Von 1936 bis 1941 besuchte ich die Volksschulen in Pestszentimre, Nagysurány und Sopron. Von 1941 bis 1949 besuchte ich die Gymnasien in Pannonhalma, Sopron und Kispest, wo ich im Sommer die Reifeprüfung ablegte. Anschließend war ich 10 Monate in dem Noviziat der Benediktiner in Pannonhalma bis zu dessen Auflösung durch die Regierung. Da ich wegen meiner politischen Einstellung zum Studium nicht zugelassen wurde, arbeitete ich zwei Jahre in einer Textilfabrik. Dann wurde ich zum Militär einberufen. Nach zwei Jahren Dienstzeit kam ich an das Elektronenmikroskop der Virusabteilung des Staatlichen Landeshygieneinstitutes. Nachdem ich an der Universität zu Budapest aufgenommen wurde, begann ich im Wintersemester 1955/56 das Studium der Medizin. Im Juni 1956 legte ich die Prüfung in Chemie, Physik und Biologie ab. Wegen Beteiligung am Ungarischen Volksaufstand mußte ich im November 1956 mein Vaterland verlassen. Im Wintersemester 1956/57 nahm ich in Erlangen das Medizinstudium wieder auf. Im Juli 1958 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Bis auf das Sommersemester 1959 in dem ich in Würzburg immatrikuliert war, studierte ich alle klinischen Semester in Erlangen. Die ärztliche Prüfung legte ich im Frühjahr 1962 in Erlangen ab.